

КОРРЕКЦИЯ ПОЛИЭТОКСОМ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

Г. А. Чернышева, М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, О. И. Алиев¹

У кошек с массивной кровопотерей (33 % от объема циркулирующей крови) включение в схему инфузионно-трансфузионной терапии полиэтокса — препарата высокомолекулярного полиэтиленоксида ($4,5 \cdot 10^6$ Да) — повышает ударный и сердечный индексы, восстанавливает антитурбулентные свойства крови, способствует нормализации реологических свойств крови. Препарат повышает системный транспорт кислорода, уменьшает гипоксические изменения кислотно-щелочного состояния.

Ключевые слова: высокомолекулярный полиэтиленоксид, кровопотеря, инфузионно-трансфузионная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) является важнейшим мероприятием в экстренной травматологии, а также при проведении плановых оперативных вмешательств [1]. Современный подход к восполнению кровопотери предполагает комплексное использование коллоидов, кристаллоидов и компонентов крови [8]. Однако ИТТ при массивной кровопотере может осложняться развитием реологических и микроциркуляторных нарушений с ухудшением кровоснабжения тканей [5 – 8].

Вместе с тем известно свойство высокомолекулярных полиэтиленоксидов (ВМПЭО) снижать агрегацию эритроцитов в потоке, предотвращать развитие микроэмболического синдрома, улучшать микроциркуляторный кровоток при одновременном системном гемодинамическом эффекте [4, 10, 15]. На основе ВМПЭО с мол. массой $4,5 \cdot 10^6$ Да нами создан препарат для коррекции нарушений кровообращения при острых и терминальных состояниях — полиэтокс.

Целью настоящего этапа доклинического исследования явилась оценка влияния полиэтокса на показатели гемодинамики и гемореологии при инфузионно-трансфузионной терапии массивной интраоперационной кровопотери.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 15 кошках обоего пола весом 2,0 – 3,5 кг, наркотизированных этиминал-натрием (40 мг/кг). Интраоперационную кровопотерю в размере 33 % от объема циркулирующей крови (ОЦК) моделировали равномерными дробными эксфузиями крови из бедренной артерии каждые 20 мин в течение 2 ч в общем объеме 16,7 мл/кг после предварительного введения гепарина (500 ЕД/кг). Выведенную кровь консервировали глюгидциром и готовили эритрокон-

центрат согласно инструкции [3], для аутотрансфузии. Кровопотерю восполняли эквивалентно (1/3 полиглюкина, 1/3 0,9 % раствора натрия хлорида, 1/3 эритроцитарной массы), согласно рекомендациям [8]; в опытной группе (8 животных) в схему ИТТ вводили полиэтокс в дозе 0,05 мг/кг.

У животных регистрировали частоту дыхания (ЧД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), системное артериальное давление (САД), центральное венозное давление (ЦВД), минутный объем кровообращения (МОК) методом термодилуции и рассчитывали величины ударного индекса (УИ), сердечного индекса (СИ), общего периферического сопротивления (ОПС), системного транспорта кислорода (СТК) [11]. В пробах крови измеряли гематокрит (Ht) и показатели кислотно-щелочного состояния (на анализаторе AVL-4). Оценивали вязкость плазмы (ВП) и цельной артериальной крови (ВК) на ротационном вискозиметре АКР-2, агрегацию эритроцитов — силлектометрически по времени полуагрегации ($T_{1/2}$) [9], индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) — лазерной дифрактометрией [13]. Определяли гидродинамический показатель (ГДП) крови [2], при этом кровь разводили 0,9 % раствором натрия хлорида в соотношении 1:2. Указанные параметры регистрировали до и после кровопотери, сразу и через 1,5 и 3 ч после ИТТ. ОЦК определяли до начала эксперимента и после его окончания по разведению синего Эванса [11]. Эвтаназию животных осуществляли передозировкой наркоза.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ для Windows 95 Statistica for Windows 4.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кровопотеря приводила к снижению САД на 22 – 24 % вследствие падения УИ и СИ при уменьшении венозного возврата к сердцу (табл. 1). Медленный характер кровопотери позволял максимально задействовать механизмы компенсации: на 3 % увеличивался Ht вследствие выброса эритроцитов из депо, отмечена

¹ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

Таблица 1. Изменение показателей системной гемодинамики, гемореологии, гидродинамики и кислотно-щелочного состояния атреральной (а) и венозной (в) крови у кошек после кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии

Показатель	Исходные значения	Изменения по отношению к исходному значению			
		Кровопотеря	Возмещение	1,5 ч	3 ч
САД, мм рт.ст.	116 ± 5	-28 ± 11*	-10 ± 7	-24 ± 8*	-33 ± 6*
ЦВД, мм вод.ст.	29 ± 6	-12 ± 3*	-1 ± 2	-6 ± 3	-6 ± 2*
УИ, мл · м ⁻²	11,17 ± 1,78	-4,55 ± 0,41*	-2,23 ± 1,68	-4,35 ± 1,03*	-4,99 ± 0,60*
СИ, л · мин ⁻¹ · м ⁻²	1,832 ± 0,246	-0,702 ± 0,102*	-0,174 ± 0,212	-0,487 ± 0,199*	-0,671 ± 0,133*
ЧД, мин ⁻¹	20 ± 3	+16 ± 8	+10 ± 3*	+11 ± 3*	+13 ± 3*
ОЦК, мл · кг ⁻¹	56,3 ± 11,0	—	—	—	-9,9 ± 5,4
ОПС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	0,55 ± 0,08	+0,15 ± 0,08	+0,04 ± 0,07	+0,02 ± 0,06	+0,07 ± 0,08
СТК, мл · мин ⁻¹ · м ⁻²	265,31 ± 30,23	-84,21 ± 20,17*	+12,52 ± 29,73	-24,19 ± 25,34	-54,83 ± 20,02*
pHa	7,278 ± 0,019	+0,091 ± 0,031*	+0,020 ± 0,011	+0,037 ± 0,018	+0,040 ± 0,017*
pO _{2a} , мм рт.ст.	95,8 ± 5,4	+7,1 ± 6,6	+2,7 ± 3,7	-2,1 ± 5,0	+6,1 ± 3,1
pO _{2в} , мм рт.ст.	42,9 ± 4,1	-3,6 ± 2,3	+5,0 ± 2,6	+2,4 ± 2,8	+2,4 ± 2,1
pCO _{2a} , мм рт.ст.	37,5 ± 2,4	-12,7 ± 3,3*	-6,9 ± 1,8*	-7,7 ± 1,9*	-11,4 ± 3,0*
ТСO _{2a} , мм · л ⁻¹	18,2 ± 1,3	-3,9 ± 0,8*	-2,5 ± 0,4*	-2,9 ± 0,7*	-5,0 ± 0,9*
ABEa, мм · л ⁻¹	-8,8 ± 1,4	-1,2 ± 0,4*	-0,9 ± 0,5	-1,3 ± 0,9	-2,8 ± 0,8
SBCa, мм · л ⁻¹	17,7 ± 1,0	-0,6 ± 0,2*	-0,6 ± 0,3	-0,7 ± 0,5	-1,9 ± 0,8*
ВК ₇ , мПа · с	7,8 ± 0,9	+2,9 ± 0,9*	+1,7 ± 0,5*	+1,4 ± 0,8	+1,8 ± 0,4*
ВК ₃₀₀ , мПа · с	3,5 ± 0,2	+0,3 ± 0,2	0 ± 0,2	+0,5 ± 0,2*	+0,5 ± 0,2*
ВП, мПа · с	1,6 ± 0,07	-0,1 ± 0,05	+0,1 ± 0,07	+0,2 ± 0,1*	+0,2 ± 0,06*
Ht, %	37 ± 2	+3 ± 1,7	+2 ± 1,5	+7 ± 2,4*	+8,0 ± 2,0*
T _{1/2} , с	5,5 ± 1,5	-2,3 ± 1,2	-2,9 ± 0,6*	-3,6 ± 0,8*	-3,2 ± 1,2*
ИДЭ, отн. ед.	0,414 ± 0,009	-0,015 ± 0,011	-0,032 ± 0,016	-0,032 ± 0,010*	-0,036 ± 0,010*
ГДП, %	100	-5,3 ± 1,2*	-7,1 ± 2,3*	-2,4 ± 0,6*	-5,3 ± 0,4*

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении: * — с исходными значениями, # — с контролем

тенденция к повышению ОПС, а величины снижения САД и СИ были менее выраженными, чем в случае одномоментного изъятия такого же объема крови [14]. Повышалась легочная вентиляция, не компенсировавшая, однако, циркуляторной гипоксии вследствие снижения МОК: падал СТК, увеличивалась артерио-венозная разница по кислороду, прогрессировал метаболический ацидоз, маскируемый компенсаторным респираторным алкалозом (табл. 1).

Кровопотеря приводила к росту ВК на низких скоростях сдвига, который отражал тенденции к повышению агрегационной способности эритроцитов и увеличению Ht. Закономерных изменений ВК на высокой скорости сдвига, как и ИДЭ, в этот период эксперимента не выявлено. ГДП крови, характеризующий ее антитурбулентные свойства, снижался в среднем на 5 % (табл. 1).

ИТТ в контрольной группе приводила к нормализации УИ, СИ и ОПС и восстановлению САД. Однако к 1,5 и 3-му часу после возмещения кровопотери отмечено повторное прогрессивное снижение УИ (преимущественно за счет уменьшения венозного возврата к сердцу) и в меньшей степени СИ (из-за развития тахикардии). Потеря объема плазмы проявлялась в уменьшении ОЦК. Указанные изменения приводили к выраженному снижению уровня САД. Прогрессировала ги-

первентилиация, уменьшался СТК, углублялся компенсированный метаболический ацидоз (табл. 1).

Возмещение кровопотери вызывало активацию агрегационных свойств эритроцитов, сохранявшуюся весь период наблюдения и, как следствие этого, возрастание ВК на низких скоростях сдвига (табл. 1). К 1,5 и 3-му часу ВК увеличивалась также и на высоких скоростях сдвига, что коррелировало со снижением ИДЭ. Известно, что при замене части плазмы полиглобулином с сохранением показателя Ht ВК повышается, при этом увеличивается ВП, предельное напряжение сдвига крови и плазмы, ухудшается деформируемость эритроцитов, существенно возрастают их агрегационные свойства [6, 12]. По-видимому, указанные реологические изменения, возникающие под влиянием полиглобулина и наблюдаемые в наших экспериментах, усугублялись гемоконцентрацией и ростом ВП (табл. 1). Нельзя исключить и определенный вклад в нарастание значений ВК стимулирующего агрегатообразование влияния консервированных эритроцитов [5].

ГДП показатель крови после ИТТ оставался стабильно сниженным (табл. 1), что может привести к нарушению динамической структуры потока с прогрессированием явлений турбулентности и псевдотурбулентности и повышением риска внутрисосудистого тромбоза [16].

Таблица 2. Влияние полиэтоткса на показатели системной гемодинамики, гемореологии, гидродинамики и кислотно-щелочного состояния артериальной (а) и венозной (в) крови у кошек после кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии

Показатель	Исходные значения	Изменения по отношению к исходному значению			
		Кровопотеря	Возмещение	1,5 ч	3 ч
САД, мм рт.ст.	115 ± 5	-25 ± 5*	+10 ± 3*	+2 ± 4 [#]	-10 ± 6 [#]
ЦВД, мм вод.ст.	24 ± 7	-16 ± 2*	-3 ± 4	-3 ± 3	-9 ± 4*
УИ, мл · м ⁻²	9,78 ± 0,77	-3,68 ± 0,60*	-0,49 ± 1,07	-2,77 ± 0,63*	-2,68 ± 0,73* [#]
СИ, л · мин ⁻¹ · м ⁻²	1,692 ± 0,117	-0,595 ± 0,146*	+0,269 ± 0,198	-0,154 ± 0,155	-0,232 ± 0,151 [#]
ЧД, мин ⁻¹	24 ± 3	+18 ± 7*	+4 ± 2	+4 ± 1* [#]	+4 ± 2,1 [#]
ОЦК, мл · кг ⁻¹	56,1 ± 10,2	-	-	-	-10,2 ± 5,7
ОПС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	0,57 ± 0,04	+0,13 ± 0,06	-0,01 ± 0,05	+0,12 ± 0,10	+0,02 ± 0,06
СТК, мл мин ⁻¹ · м ⁻²	237,42 ± 13,70	-68,73 ± 19,78*	+59,04 ± 22,26*	+19,71 ± 16,76	+7,91 ± 20,58 [#]
pHa	7,286 ± 0,008	+0,087 ± 0,022*	+0,038 ± 0,013*	+0,057 ± 0,006*	+0,078 ± 0,013*
pO _{2a} , мм рт.ст.	92,2 ± 3,1	+9,7 ± 7,6	+4,9 ± 2,5	+7,6 ± 2,9*	+6,1 ± 2,6*
pO _{2в} , мм рт.ст.	47,8 ± 3,1	-1,2 ± 3,9	+4,7 ± 3,3	+2,4 ± 3,0	-0,7 ± 3,0
pCO _{2a} , мм рт.ст.	38,4 ± 1,3	-13,3 ± 2,0*	-7,4 ± 1,1*	-8,5 ± 1,3*	-12,1 ± 1,4*
ТСO _{2a} , мм · л ⁻¹	18,5 ± 0,7	-3,8 ± 0,9*	-2,2 ± 0,7*	-1,7 ± 0,7*	-2,6 ± 0,7* [#]
АВЕа, мм · л ⁻¹	-8,4 ± 0,5	-1,5 ± 0,7	-0,9 ± 0,8	-0,3 ± 0,8	-0,9 ± 0,6
SVCa, мм · л ⁻¹	17,6 ± 0,4	-1,2 ± 0,5	-0,6 ± 0,6 [#]	-0,1 ± 0,5	-0,9 ± 0,4*
ВК ₇ , мПа · с	7,8 ± 1,0	+2,2 ± 1,0*	0 ± 0,6 [#]	+0,2 ± 0,8	+1,4 ± 1,0
ВК ₃₀₀ , мПа · с	3,7 ± 0,3	+0,4 ± 0,2	+0,4 ± 0,4	+0,4 ± 0,2	+0,5 ± 0,2*
ВП, мПа · с	1,6 ± 0,07	0 ± 0,03	0 ± 0,04	+0,1 ± 0,05	+0,2 ± 0,05*
Ht, %	36 ± 2	+3 ± 1,2*	+3 ± 1,8	+6 ± 2,3*	+8,0 ± 2,7*
T _{1/2} , с	5,5 ± 1,6	-2,0 ± 1,1	-1,5 ± 0,5*	-1,4 ± 0,5* [#]	-2,4 ± 0,8*
ИДЭ, отн. ед.	0,414 ± 0,021	-0,017 ± 0,011	-0,038 ± 0,014*	-0,004 ± 0,017	-0,036 ± 0,012*
ГПД, %	100	-4,7 ± 1,3*	+1,5 ± 0,4* [#]	-0,5 ± 0,5 [#]	+0,3 ± 0,8 [#]

Применение полиэтоткса приводило к полному восстановлению ГДП крови, а непосредственно после ИТТ он даже превышал исходный уровень. Менее выраженными, чем в контрольной группе, были изменения АЭ и ВК на низких скоростях сдвига (табл. 2). Наряду с повышением перфузионного давления в микроциркуляторном русле при уменьшении гидродинамического сопротивления крови [2], свойство полиэтоткса снижать агрегацию эритроцитов является весьма ценным для обеспечения адекватного кровоснабжения тканей.

Под влиянием полиэтоткса происходили существенные изменения системной гемодинамики. Препарат отодвигал во времени снижение сердечного выброса, приводил к закономерному возрастанию САД при неизменной величине ОПС за счет СИ, поддерживал уровень СТК (табл. 2). К 1,5 ч после ИТТ отмечена тенденция к увеличению pO₂ артериальной крови, что на фоне ослабления гипервентиляционного синдрома может служить косвенным свидетельством улучшения микроциркуляции и газообмена в легких. Полиэтоткс ограничивал артериальную гипокапнию, менее глубоким был метаболический ацидоз (табл. 2). Эти сдвиги кислотно-щелочного состояния являются весьма благоприятными, поскольку гипокапния усиливает периферическую вазоконстрикцию и способствует нарастанию гипоксии в тканях.

Наши данные созвучны результатам, полученным после применения ВМПЭО с моль массой 3,5 · 10⁶ Да у крыс с геморрагическим шоком. Введение животным в этих условиях инфузионной жидкости с ВМПЭО в концентрации 0,0005 % повышало выживаемость крыс, сокращало объем инфузии, более эффективно восстанавливало САД и тканевую перфузию, улучшало микроциркуляцию и увеличивало доставку кислорода к тканям [15].

ВЫВОДЫ

1. Включение полиэтоткса в схему инфузионно-трансфузионной терапии оказывает благоприятное системное гемодинамическое действие.
2. Полиэтоткс улучшает кровообращение на микроциркуляторном уровне за счет восстановления динамической структуры потока и нормализующего влияния на агрегацию эритроцитов и вязкость крови.
3. Полиэтоткс улучшает кислородный обмен организма с уменьшением сдвигов гомеостаза, свойственных гипоксическому характеру метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Базанова, В. Н. Бурдыгин, В. А. Ефремова и др., *Пробл. гематол. и перел. крови*, № 2, 15 – 16 (1999).
2. С. С. Григорян, И. В. Ганнушкина, М. В. Каменева и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 4, 64 – 66 (1987).

3. Инструкция по заготовке эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, Москва (1987).
4. И. Л. Конорова, С. Э. Акопов, Э. С. Габриэлян и др., *Пат. физиол. и эксперим. терапия*, № 4, 7 – 9 (1991).
5. В. И. Краснополяский. *Пробл. гематол. и перел. крови*, № 2, 21 – 22 (1999).
6. П. В. Марютин, Л. Б. Левченко, В. Г. Учваткин и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 3, 35 – 41 (1998).
7. И. В. Молчанов, Ю. В. Горбачевский, В. М. Косаченко и др., *Пробл. гематол. и перел. крови*, № 2, 10 – 13 (1999).
8. И. В. Молчанов, В. А. Михельсон, О. А. Гольдина и др., *Вестн. службы крови России*, № 3, 43 – 49 (1999).
9. М. Б. Плотников, О. И. Алиев, Ф. В. Попель, *Клин. лаб. диагн.*, № 3, 57 – 58 (1995).
10. М. Б. Плотников, М. С. Невзоров, Г. А. Чернышева и др., *Гематол. и трансфузиол.*, № 1, 21 – 23 (1999).
11. С. А. Селезнев, С. М. Вашетина, Г. С. Мазуркевич, *Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии*, Ленинград (1976).
12. Ю. С. Суханов, Л. В. Сорокин, З. К. Бородина и др., *Матер. IV Всесоюз. науч. конф.*, 45 – 51 (1991).
13. M. Bessis and N. A. Mohandas, *Blood Cells*, № 1, 307 – 313 (1975).
14. H. A. Davis, *Blood volume dynamics*, New York, Springfield (1962).
15. M. V. Kameneva, Z. J. Wu, A. Uraesh, et al., *Biorheology*, **41**, 53 – 64 (2004).
16. E. B. Ringelstein, H. Zeumer, and D. Angelou, *Stroke*, **14**(6) 867 – 875 (1983).

Поступила 29.08.05

POLYETHOX CORRECTS HEMODYNAMIC AND HEMORRHEOLOGICAL DISTURBANCES AFTER INFUSION-TRANSFUSION THERAPY OF MASSIVE HEMORRHAGE

G. A. Chernysheva, M. B. Plotnikov, V. I. Smolyakova, and O. I. Aliev

Tomsk Scientific Center, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk 634028 Russia

Inclusion of polyethox, a medicinal form of high-molecular ($4,5 \cdot 10^6$ Da) poly(ethylene oxide), into infusion-transfusion therapy of massive hemorrhage (33 % of blood volume) in cats leads to an increase in the stroke and cardiac indices, restores antiturbulent and hemorrheological properties of blood, increases systemic oxygen transport, and reduces hypoxic acid-base balance disturbances.